УДК 547.29:542.954

Колчин Даниил Владимирович, инженер-технолог 2 категории
ФГУП СКТБ «Технолог», г. Санкт-Петербург
Kolchin Daniil Vladimirovich, Process Engineer, 2nd Category
FSUE SCTB “Technolog”, Saint Petersburg

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 3,5-ДИНИТРОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

METHODS FOR THE PREPARATION OF 3,5-DINITROBENZOIC ACID

Аннотация. В статье представлен обзор современных методов синтеза 3,5-динитробензойной кислоты – важного полупродукта в фармацевтической промышленности. Рассмотрены четыре основных способа получения целевого продукта. Для каждого метода проанализированы преимущества и недостатки, включая выход продукта, селективность, условия проведения реакций. Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации существующих и разработки новых технологий получения 3,5-динитробензойной кислоты.

Abstract. The article provides an overview of modern methods for the synthesis of 3,5-dinitrobenzoic acid — an important intermediate in the pharmaceutical industry. Four main approaches to obtaining the target product are considered. For each method, the advantages and disadvantages are analyzed, including product yield, selectivity, and reaction conditions. The results of the study can be used to optimize existing technologies and develop new ones for the production of 3,5-dinitrobenzoic acid.

3,5-Динитробензойная кислота (3,5-ДНБК) служит ключевым исходным субстратом для синтеза биологически активных производных, востребованных в современной фармакологии: в частности, такие соединения перспективны для терапии туберкулёза и проявляют выраженную противогрибковую активность [1]. В настоящее время известно несколько методов синтеза 3,5-ДНБК, отличающихся по эффективности, доступности реагентов и масштабируемости. Задача систематизации этих подходов остаётся актуальной. К основным способам относят:

1. Нитрование бензойной кислоты с применением нитрующей смеси (дымящая азотная кислота и концентрированная серная кислота), где серная кислота выполняет функции катализатора и водоотнимающего агента;

2. Нитрование 3-нитробензойной кислоты – метод, позволяющий достигать высоких выходов (до 98 %) за счёт направляющего влияния уже присутствующей нитрогруппы в положении 3;

3. Окисление 3,5-динитротолуола, предполагающее предварительное получение этого промежуточного соединения;

4. Карбонилирование 1,3-динитробензола – современный подход с использованием специализированных реагентов (например, трифенилфосфин дитрилата).

Далее подробнее разберем каждый из методов. Нитрование бензойной кислоты для получения 3,5-динитробензойной кислоты – это самый прямой путь, в котором последовательно вводятся две нитрогруппы в нужные положения [2]. Карбоксильная группа в бензойной кислоте – сильный электроноакцептор и мета-ориентант. Она снижает электронную плотность в кольце и направляет входящие электрофилы в мета-положения – то есть в позиции 3 и 5. Поэтому при правильном контроле условий получается именно целевой изомер.

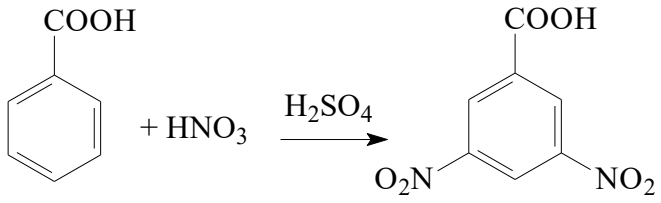

Рисунок 1 – Нитрование бензойной кислоты

Достоинства	**Недостатки**
1. Не нужно синтезировать промежуточные нитротолуолы и окислять их.	1. Жёсткие условия в виде высоких температур и концентрированных кислот.
2. Хорошая селективность из-за мета-направляющего действия COOH – помогает получить нужный изомер.	2. Образование побочных продуктов и отходов в виде кислых стоков и окислов.
3. Доступность исходных реагентов.	3. Контроль процесса за температурой и скоростью добавления нитрующей смеси.

Нитрование 3-нитробензойной кислоты один из самых практичных способов получить 3,5-динитробензойную кислоту с высоким выходом. Вторая нитрогруппа встаёт преимущественно в положение 5 из-за сильного электроноакцепторного эффекта, давая нужный продукт из-за наличия первой нитрогруппы, которую ввели заранее [3].

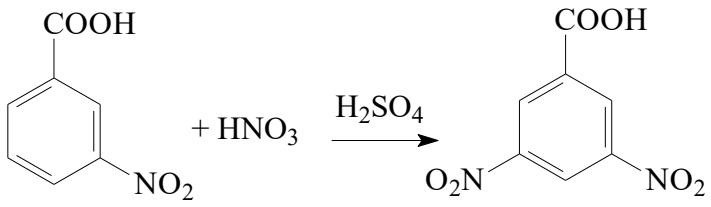

Рисунок 2 – Нитрование 3-нитробензойной кислоты

По сравнению с прямым нитрованием бензойной кислоты (метод 1) этот путь даёт заметно больший выход и лучшую селективность, хотя требует дополнительной стадии получения 3-нитроизомера. По сравнению с окислением 3,5-динитротолуола (метод 3) он проще в исполнении (нет стадии окисления), но использует более агрессивные реагенты. По сравнению с карбонилированием (метод 4) он не требует работы с токсичным CO и высоким давлением, зато даёт больше кислых отходов.

Достоинства	**Недостатки**
1. Очень высокий выход (до 98 %).	1. Необходимость отдельной стадии получения 3-нитробензойной кислоты
2. Высокая региоселективность благодаря двойному мета-направляющему эффекту –COOH и –NO_2.	2. Жёсткие условия на второй стадии: требуются концентрированные кислоты и нагрев до 120–130 °C.
3. Более предсказуемый процесс: поскольку первая нитрогруппа уже на месте, легче контролировать условия второй стадии.	3. Образование кислых отходов, требующих нейтрализации и утилизации.

Получение 3,5-динитробензойной кислоты окислением 3,5-динитротолуола – это двухстадийный метод: сначала нитруют толуол до нужного динитропроизводного, затем окисляют метильную группу до карбоксильной [4]. На первой стадии получают 3,5-динитротолуол. Метильная группа – сильный электронодонор и орто/пара-ориентант, поэтому прямое нитрование толуола сначала даёт преимущественно орто- и пара-изомеры нитротолуолов. Чтобы получить именно 3,5-изомер, используют последовательное нитрование:

1. **Первое нитрование**. Обычно используют нитрующую смесь при температуре 30–40 °C и получают смесь орто- и пара-нитротолуолов. Пара-нитротолуол отделяют перекристаллизацией или фракционной перегонкой;
2. **Второе нитрование.** Пара-нитротолуол при нитровании даёт 2,4-динитротолуол;
3. **Третье нитрование** в жёстких условиях (дымящая HNO_3 и концентрированная H_2SO_4 (или олеум)), температура 80–110 °C и несколько часов выдержки позволяет получить 3,5-динитротолуол как один из продуктов. Из-

за неидеальной селективности критически важна очистка (перекристаллизация, колоночная хроматография). На второй стадии окисляют 3,5-динитротолуол до 3,5-ДНБК. Здесь нужно превратить метильную группу в карбоксильную, не затрагивая нитрогруппы. Для этого применяют сильные окислители среди которых выделяют: перманганат калия в водной щелочи, хромовая смесь, окисление кислородом воздуха. Метильная группа окисляется легко, но при жёстких условиях могут происходить побочные процессы: частичное восстановление нитрогрупп до нитрозо- или аминопроизводных, образование эфиров или ангидридов, деструкция кольца.

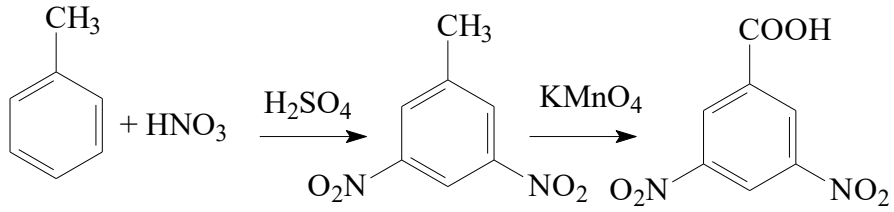

Рисунок 3 – Получение 3,5-ДНБК из толуола

Достоинства	**Недостатки**
1. Хорошая масштабируемость – окисление метильных групп классическая и отработанная операция. 2. Доступность исходных веществ. Толуол - дешёвое и доступное сырьё, нитрующие смеси тоже хорошо отработаны. 3. Высокая селективность при правильном подборе окислителя.	1. Многостадийность. 2. Образование отходов особенно при использовании $KMnO_4$ и хромсодержащих реагентов. 3. Безопасность. Нитрование - экзотермичный процесс с риском неконтролируемого разогрева; работа с сильными окислителями тоже требует строгого соблюдения мер безопасности.

По сравнению с прямым нитрованием бензойной кислоты, метод через толуол даёт больше стадий, но отдельные стадии (нитрование толуолов и окисление метильных групп) очень хорошо изучены и воспроизводимы. По сравнению с карбонилированием (метод 4), этот путь не требует работы с токсичным CO и высоким давлением, но даёт больше отходов и требует более тщательной очистки на каждой стадии.

Карбонилирование 1,3-динитробензола - это более современный подход к получению 3,5-динитробензойной кислоты. В отличие от классического нитрования, здесь не добавляют нитрогруппы, а вводят карбоксильную группу в уже имеющееся динитрозамещённое ароматическое кольцо. Исходное вещество – 1,3-динитробензол. В него вводят карбонильную группу с последующим превращением в карбоксильную. Ароматическое кольцо вступает в реакцию с источником CO в присутствии катализатора и

подходящего реагента, который помогает «закрепить» карбоксильную группу в нужном положении. В литературе [5] в качестве одного из вариантов упоминают использование трифенилфосфин дитрилата ($Ph_3P \cdot SO_3$) как реагента/катализатора в сочетании с CO и основанием. В результате образуется 3,5-динитробензойная кислота. В присутствии катализатора молекула CO становится реакционноспособной и может взаимодействовать с ароматическим кольцом. Карбонильная группа встраивается в ароматическое кольцо по механизму, близкому к электрофильному замещению. Нитрогруппы в положениях 1 и 3 сильно дезактивируют кольцо, но при этом направляют входящий заместитель в положение 5. Именно поэтому карбоксильная группа встаёт в нужное место. После внедрения CO происходит гидролиз или иная обработка, которая превращает промежуточный продукт в конечную карбоновую кислоту.

Достоинства	**Недостатки**
1. Высокая региоселективность. Целевой продукт получается почти без побочных изомеров.	1. Сложность. Нужны специальные катализаторы, работа с газообразным CO и повышенным давлением.
2. Альтернатива жёсткому нитрованию. Не нужно использовать дымящую азотную кислоту и очень высокие температуры.	2. Стоимость. Катализаторы на основе переходных металлов и реагенты могут быть дорогими.
3. Гибкость. Метод можно адаптировать под другие производные, меняя катализаторы и условия.	3. Безопасность. CO - токсичный газ, работа с ним требует герметичных систем и строгого контроля.

В результате проведенного исследования были систематизированы и проанализированы основные методы получения 3,5-динитробензойной кислоты (3,5-ДНБК). Проведенный сравнительный анализ показал, что каждый из рассмотренных методов имеет свои преимущества и ограничения. Нитрование бензойной кислоты представляет собой прямой и относительно простой путь синтеза, однако характеризуется жесткими условиями проведения и образованием побочных продуктов. Нитрование 3-нитробензойной кислоты демонстрирует наивысшую эффективность с выходом до 98%, но требует дополнительной стадии получения исходного соединения. Окисление 3,5-динитротолуола обеспечивает хорошую масштабируемость процесса, хотя является многостадийным и образует значительное количество отходов. Карбонилирование 1,3-динитробензола выделяется высокой региоселективностью и отсутствием жестких условий нитрования, но требует сложного оборудования и дорогостоящих катализаторов. Наиболее перспективным с практической точки зрения представляется метод нитрования 3-нитробензойной кислоты, обеспечивающий максимальный выход целевого продукта при достаточной воспроизводимости процесса.

Список литературы

1. Wang A., et al. Design, synthesis and antimycobacterial activity of 3,5-dinitrobenzamide derivatives containing fused ring moieties // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2018. Vol. 28, Issue 17. P. 2945–2948. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.07.005

2. Assignee. A new process for preparation of high pure diatrizoic acid and its intermediates from benzoic acid by nitration, reduction, iodination and N-acetylation: патент IN201614017272

3. Орлова Е.Ю. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ: учебник для вузов / Е.Ю. Орлова. 3-е изд., перераб. Л.: Химия, 1981. 312 с.

4. Justus Liebigs Annalen der Chemie. 1883. Vol. 217. P. 172

5. Khodaei M.M. Direct carboxylation of aromatic compounds using the sodium hydrogen carbonate/triphenylphosphine ditriflate system // Comptes Rendus Chimie. 2018. Vol. 21, Issue 1. P. 27–31